



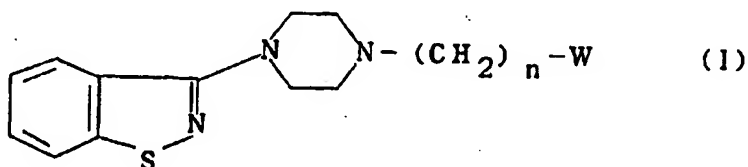
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

DOCKET NO. ORT1590
Serial No. 10/075,673
FILED: 2/13/2002

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 417/12, 417/14, A61K 31/495, 31/50, 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/18197</p> <p>(43) 国際公開日 1994年8月18日 (18.08.94)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00159 (22) 国際出願日 1994年2月3日 (03. 02. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/17505 1993年2月4日 (04. 02. 93) JP PCT/JP94/00001 1994年1月4日 (04. 01. 94) WO</p> <p>(34) 先の出願たる広域出願または国際出願がその国についてせられた国の国名 (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) JPetal. 明治製菓株式会社</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 福田芳正 (FUKUDA, Yoshimasa) (JP/JP) 佐々木鋭郎 (SASAKI, Toshiro) (JP/JP) 中谷優子 (NAKATANI, Yuuko) (JP/JP) 市丸保幸 (ICHIMARU, Yasuyuki) (JP/JP) 今西泰一郎 (IMANISHI, Taiichiro) (JP/JP) 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外 (SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: COMPOUND WITH ANTIPSYCHOTIC EFFECT

(54) 発明の名称 抗精神病作用を有する化合物

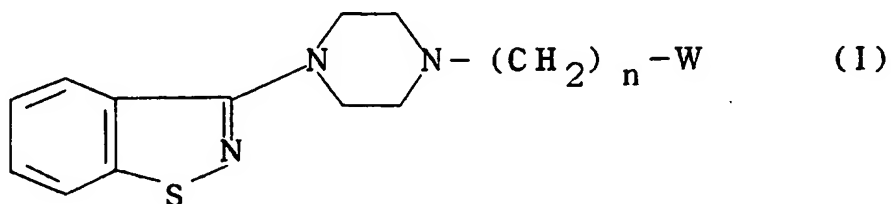


(57) Abstract

A compound represented by general formula (I) and a pharmacologically acceptable salt thereof, reduced in the adverse effect against the extrapyramidal system and hence useful as an antipsychotic agent with few side effects.

(57) 要約

下記一般式 (I) で表される化合物および薬理学上許容されるその塩。



前記化合物は錐体外路系作用が弱く、従って副作用の少ない抗精神病薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェッコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュー・ジーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE グルジア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダードトバゴ
CI コート・ジボアール	IT イタリア	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェッコスロヴァキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴェトナム

明 細 書

抗精神病作用を有する化合物

発明の背景

産業上の利用分野

本発明は、抗精神病作用を有しかつ錐体外路系副作用の少ない化合物、並びにこの化合物および薬理学上許容されるその塩の少なくとも一種を有効成分として含んでなる、抗精神病薬に関するものである。

従来技術

従来、抗精神病薬としては、クロルプロマジン、ハロペリドールなどが用いられているが、それらには錐体外路系副作用（パーキンソニズムなど）などの中枢系およびその他の副作用が付随しており臨床上大きな問題となっている。

近年、この問題点を解決しようとした化合物として、チオスピロン、SM-9018などの、後記一般式(1)においてWがイミド誘導体である化合物が提案されている（例えば、EP464846号、特開平2-235865号、US4968792号、US4956368号、WO9002552号、EP329168号、EP314098号、特開昭63-10786号、特開昭63-83067号、DE3247530号など）。

さらにまた、後記一般式(Ⅰ)においてWが-O-Rであり、Rがフェニル誘導体である化合物(特願平3-63263号)、イミドまたはアミドである化合物(特願平2-4771号)が知られている。また、同様にWとしてアミド骨格を有した基を有する化合物(例えば、EP329168号、US4933453号、EP316723号など)、Wとして芳香環または複素芳香環がヘテロ原子を介さず結合している化合物(例えば、EP409435号、EP378255号、EP378255号、EP353821号、US4831031号、EP281309号など)が知られている。

上記した化合物は、問題とされていた副作用を軽減したとされているが、抗精神病作用を示す用量とカタレプシー惹起作用などの錐体外路系副作用を示す用量の比は比較的小さく、さらに有効性と副作用を十分に乖離することが望まれていた。

発明の概要

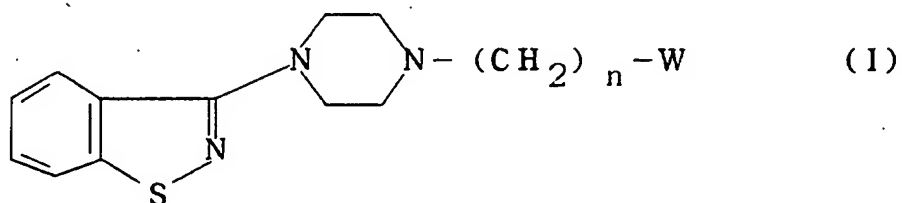
本発明者等は、今般ある種の化合物が強い抗精神病作用を有しかつ錐体外路系の副作用が小さいことを見だし本発明を完成させた。

従って本発明は、抗精神病作用を有しかつ錐体外路系の副作用が小さい化合物を提供することを目的としている。

また本発明は、上記誘導体を含有一つ、抗精神病

薬を提供することを目的としている。

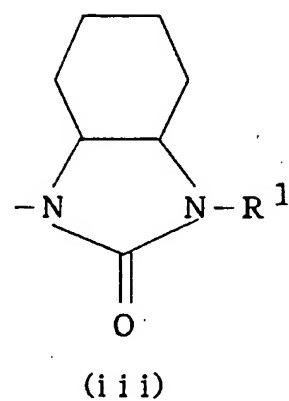
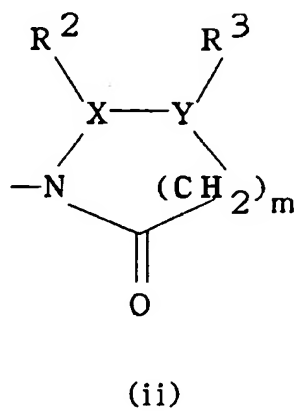
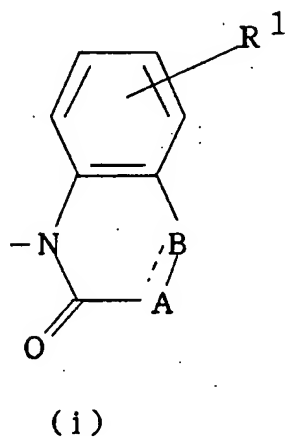
本発明による化合物は、下記一般式 (I) で表される化合物および薬理学上許容されるその塩である。

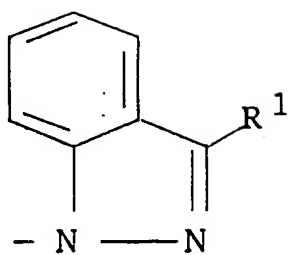


[上記式中、

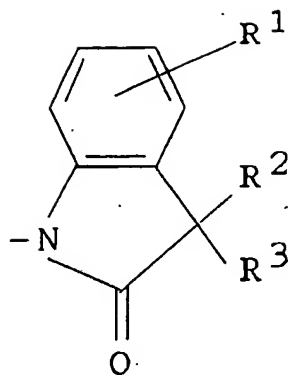
n は、2～4の整数を表し、

基 W は、下記の式 (i) ～ (iii) で表される基のいずれかを表す。

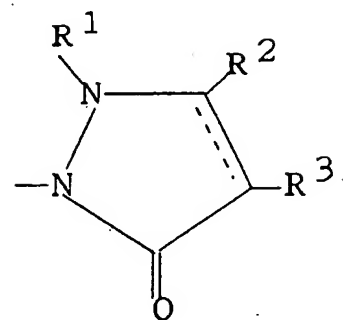




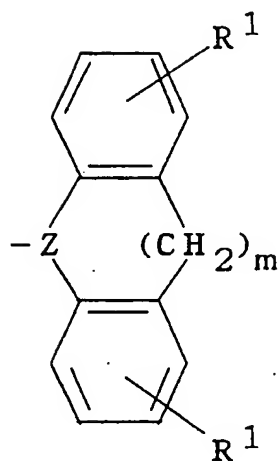
(iv)



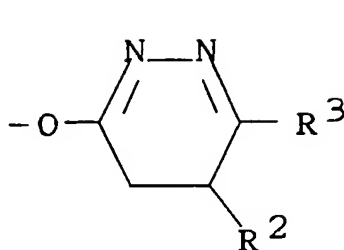
(v)



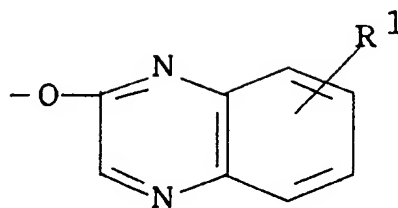
(vi)



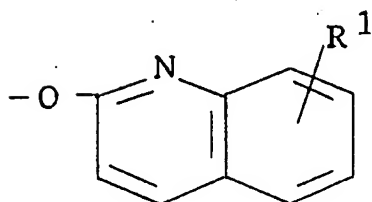
(vii)



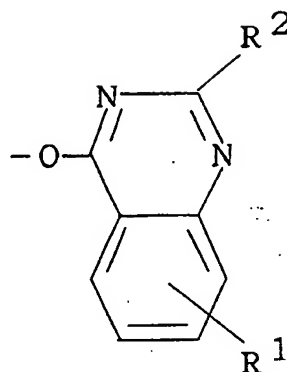
(viii)



(ix)



(x)



(xi)

(上記基中、

m は 0 ~ 2 の整数を表し、

点線をともなった実線は単結合または二重結合を表し、

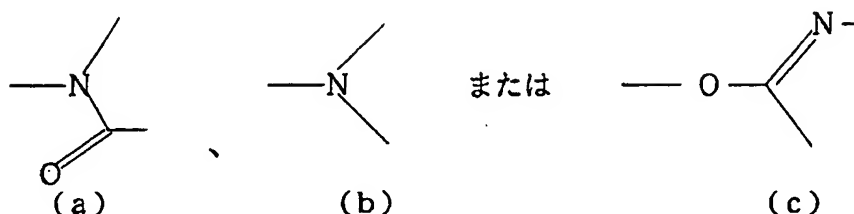
A は CH_2 、 CH 、 N または NH を表し、

B は CH_2 、 CH 、 N 、 NH または S を表すが、但し
A および B がともに N または NH を表すことはなく、

X は CH 、 N 、 S または結合を表し

Y は CH または N を表し、

Z は下記の基：



を表し、

R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アミノ基またはシアノ基を表し、

R^2 および R^3 は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくはアミノ基、シアノ基を表すが、但し X が結合を表す場合 R^2 は存在せず、または

R^2 および R^3 は一緒になって $-(\text{CH}_2)_p-$ (こ

こで p は 3 ～ 5 の整数を表す) を表して、置換されていてもよい飽和環または複素飽和環を形成していてもよい。)]

前記一般式 (I) で表される化合物は、強い抗精神病作用を有しかつ錐体外路系の副作用が小さい。従って、本発明によれば人体に安全な抗精神病薬を提供することができる。

発明の具体的説明

一般式 (I) の化合物

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル」または「低級アルコキシ」という語は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数 1 ～ 6、好ましくは 1 ～ 4、のアルキル基またはアルコキシ基を意味する。またハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子をいうものとする。

一般式 (I) において、 W は前記式 (i) ～ (xi) で表される基を表す。これらの基中において R^1 、 R^2 および R^3 が表すハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基の好ましい例としてはトリフルオロメチル、モノフルオロメチルなどが挙げられ、置換されていてもよいフェニル基の置換基の好ましい例としては低級アルコキシ、ニトロ、シアノ、アシルアミノなどが挙げられる。また、式 (ii)、(v)、(vi) および (viii) で表される基中の R^2 および R^3 は一緒になって $-(CH_2)_p-$ (こ

ここで p は 3 ～ 5 の整数を表す) を表すことができる。すなわち、 R^2 および R^3 は一緒になって飽和環を形成でき、特に式 (ii) において X または Y が N または S 原子である場合は 5 ～ 7 員の複素飽和環を形成する。

本発明による化合物の好ましい例としては、

式 (i) において $-A \cdots B-$ がビニレン、 $-CH=N-$ または $-CH_2CH_2-$ である化合物、

式 (ii) において基 $-X(-R^2)-Y(-R^3)- (CH_2)_m-$ が $-(CH_2)_4-$ (すなわち、 $X(-R^2)=Y(-R^3)=CH_2$ 、かつ、 $m=2$) である化合物、および、 X および Y がそれぞれ CH および CH または N を表し、 R^2 および R^3 が一緒になって $-(CH_2)_4-$ を表し、更に m が 1 または 2 である化合物、

式 (iii) において R^1 が水素原子またはメチル基であり、点線を伴った 6 員環が飽和 6 員環である化合物、

式 (iv) において R^1 が塩素原子である化合物、

式 (v) において R^1 が水素原子、 R^2 と R^3 とが一緒になって $-(CH_2)_4-$ を表わすか、または、 R^1 、 R^2 および R^3 が共に水素原子である化合物、

式 (vi) において R^1 が水素原子またはフェニル基であり、 R^2 および R^3 が水素原子であり、 R^2 と R^3 とが結合する炭素間の結合が単結合である化合物、

式 (vii) において Z が基 (a) ～ (c) のいずれかを表し、

m が 0 または 2 であり、 R^1 が水素原子、塩素原子またはフッ素原子である化合物、

式 (viii) において R^2 と R^3 が一緒になって

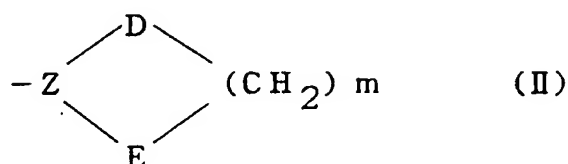
$-(CH_2)_4-$ を表わす化合物、

式 (ix) において R^1 が水素原子またはフッ素原子である化合物、

式 (x) において R^1 が水素原子またはフッ素原子である化合物、並びに

式 (xi) において R^1 が水素原子またはフッ素原子であり、 R^2 が水素原子またはメチル基である化合物、が挙げられる。

また、本発明による化合物の特に好ましい化合物群は、前記一般式 (I) において W が下記式 (II) で表される基であるもの、である。

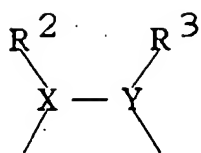


(上記式中、

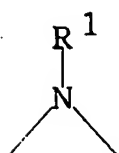
m は 0 ~ 2 の整数を表し、

Z は上記で式 (vii) について定義したものと同一意味を表し、

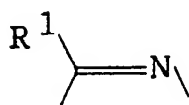
D は o -フェニレンまたは下記の基：



(d)

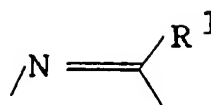


(e)



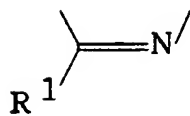
(f)

もしくは

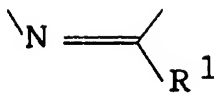


(g)

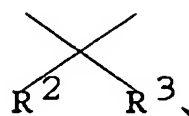
を表し、

E は結合、ビニレン、*o*-フェニレンまたは下記の基：

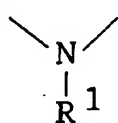
(h)



(i)

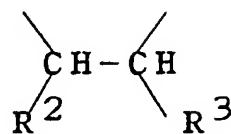


(j)



(k)

もしくは



(l)

を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、XおよびYは前記で定義したものと
 同じ意味を表し、

ただし、Dが基(g)を表し、かつ、Eが基(l)を表す場合には、 R^1 および R^3 は一緒になって-(CH₂)_q-
 (ここでqは3~5の整数を表す)を表して、置換されていてもよい飽和環を形成していてもよい)

さらに本発明の好ましい化合物群の具体例としては、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 2 (1 H) - キノリノン、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - カルバゾール、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 2 - ピペリドン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - スピロ [シクロペンタン - 1, 3' - インドール - 2 - オン]、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - プロピル] - 2 (1 H) - キノリノン、

5 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b, f] アゼピン、

5 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 5, 6, 11, 12 - テトラヒドロジベンゾ [b, f] アゾシン - 6 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 3 - クロ

ローインダゾール、

5 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 6 (5 H) - フェナントリジノン、

6 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチロキシ] - フェナントリジン、

2 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 1 - フェニル - 3 - ピラソリジノン、

9 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] カルバゾール、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] エチル] ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 - メチル

ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] - 3 - メチルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロインドール - 2 - オン、

3 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) ピペラジニル] ブトキシ] - 4, 4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシンノリン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 1 H - キノキサリン - 2 - オン、

2 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ] キノキサリン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロキノリン - 2 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 1, 2, 3,

4 - テトラヒドロキノリン - 2 - オン、

4 - [1 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ] - 2 - メチルキナゾリン、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 - クロロカルバゾール、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3, 6 - ジクロロカルバゾール、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 2 - クロロカルバゾール、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 4 - クロロカルバゾール、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 - フルオロカルバゾール、および

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 2 - フルオロカルバゾール

などが挙げられる。

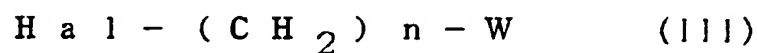
本発明による化合物はその塩とすることができる。そ

のような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられる。例えば、塩酸塩のようなハロゲン化水素塩、硫酸塩のような無機酸塩、シュウ酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸のような有機酸塩、グリシンのようなアミノ酸塩などが挙げられる。塩酸塩が好ましい。

一般式 (I) の化合物の製造

本発明による化合物は、下記に示すような方法 (A 法および B 法) で製造することができる。

本発明による第一の方法 (A 法) によれば、一般式 (I) の化合物は、下記一般式 (III) :

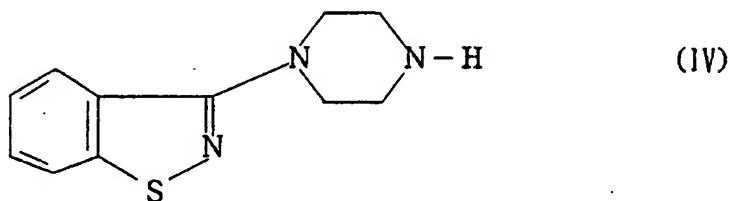


(上記式中、

W および n は、前記一般式 (I) で定義されたものと同じ意味を表し、

H a l は、ハロゲン原子を表す)

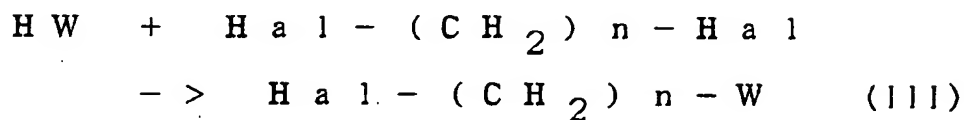
で表される化合物と、下記一般式 (IV) :



で表される化合物とを、反応に関与しない溶媒（例えば、無水アセトニトリル、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン）中で、酸スカベンジャーおよび場合によって少量のヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムの存在下、20～110℃、好ましくは20～80℃の反応温度で、1～24時間、通常で2～4時間、反応させることによって得ることができる。

また、上記反応に用いられる酸スカベンジャーとしては、例えば、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、またはトリエチルアミンなどの有機アミンなどが挙げられる。

前記の一般式(III)の化合物は、次の反応式に従い製造することができる。



（上記式中、W、Halおよびnは前記一般式(I)で定義されたものと同じ意味を表す）

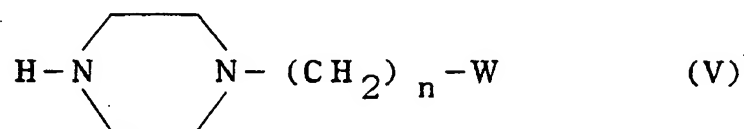
上記反応は、反応に関与しない溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン）中、塩基および少量のヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムの存在下、0～70℃、好ましくは10～40℃の反応温度で、2～24時間、通常で5～8時間、反応させることによって完了させることができる。

上記反応に用いられる塩基としては、例えば、水酸化

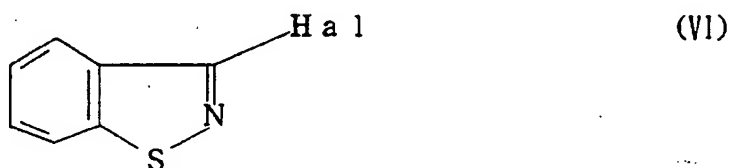
カリウム、重炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、またはトリエチルアミンなどの有機塩基などが挙げられる。

なお、フッ素、塩素、臭素のようなハロゲン原子またはフッ素のようなハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されたカルバゾールは、容易に入手可能な置換フェニルヒドラジンを用いて、J. Chem. Soc., 1937, 1125、1953, 3845に記載される方法を応用することにより合成することができる。

また、本発明の第二の方法（B法）によれば、一般式（I）の化合物は、下記一般式（V）：



（上記式中、W、nは、前記一般式（I）で定義されたものと同じ意味を表す）で表される化合物と、下記の式（VI）：



（上記式中、Halは前記一般式（I）で定義されたものと同じ意味を表す）

とを、反応に関与しない溶媒（例えば、ジクロロメタン

またはジメチルホルムアミド)の存在下または溶媒非存在下、酸スカベンジャー存在下で、20～150℃、好ましくは80～120℃の反応温度で、2～24時間、通常で5～8時間、反応させることによって得ることができる。酸スカベンジャーとしてはA法と同様のものを使用できる。

なお、上記一般式(V)で表される化合物は、前記一般式(III)で表される化合物をピペラジンと、A法と同様の反応条件で反応させることにより得ることができる。

化合物の用途／医薬組成物

本発明による一般式(I)で表される化合物および薬理的に許容されるその塩は抗メタンフェタミン作用を有する。従って、本発明による化合物および薬理的に許容される塩は抗精神病薬として用いることができる。

本発明を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口(例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与)のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、静注、筋注などの注射剤、直腸投与剤、油脂性座剤、水性座剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調製剤、安定化剤などを添加して製造することができる。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは1～20重量%程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当たり1～1000mg、好ましくは5～500mgであり、これを1日一回または数回に分けて投与する。

実施例

本発明を以下の実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチ
アゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル]
- 2 (1 H) - キノリノン

(a) 1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1 H) - キノリ
ノン

2 - ヒドロキシキノリン (0. 29 g 2. 0 mmol) をジメチルホルムアミド 4 ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム (80 mg、2. 0 mmol) を加え、60℃で30分攪拌した。室温まで冷却した後、これに1, 4 - ジブロムブタン (2. 16 g、10 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、不溶物を濾過し、濾液を水洗した後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、油状の標記化合物 0. 36 g (64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2. 06 - 1. 90 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3. 50 (2 H, t, $J = 6. 3 \text{ Hz}$, CH_2Br), 4. 34 (2 H, t, $J = 7. 4 \text{ Hz}$, OCH_2), 6. 69 (1 H, d, $J = 9. 2 \text{ Hz}$, H - 4), 7. 68 - 7. 21 (5 H, m, Ar) ; MW 280. 18 (C_{13}

$H_{14}NOBr$) ; マススペクトル EIMS, m/z 281 ($M+1$)⁺, 279 ($M-1$)⁺。

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 2 (1 H) - キノリノン

3 - (1 - ピペラジニル) - 1, 2 - ベンゾイソチアゾール (0.44 g、2.0 mmol)、1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノン (0.56 g、2.0 mmol) および炭酸カリウム (0.33 g、2.4 mmol) をジメチルホルムアミド 4 ml に懸濁し、室温下で 12 時間攪拌した。不溶物を濾過し、溶媒を減圧下で濃縮留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、油状の標記化合物 0.68 g (80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.88 - 1.70 (4H, m, CH₂CH₂CH₂Br), 2.53 (2H, t, J = 7.2 Hz, NCH₂), 2.70 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジンCH₂), 3.58 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジンCH₂), 4.36 (2H, t, J = 7.8 Hz, OCH₂), 6.70 (1H, d, J = 9.4 Hz, Ar), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar), 7.92 - 7.20 (8H, m, Ar) ; MW 418.61 (C₂₄

$\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$); マススペクトル EIMS, m/z 418 (M)⁺.

この油状物質 (0.68 g、1.6 mmol) を 16 ml のジオキサンに溶解し、4 N のジオキサニル塩酸 (4 ml、1.6 mmol) を加え析出する沈澱を濾取することにより目的とする塩酸塩を白色粉末として得た。
塩酸塩; マススペクトル EIMS: m/z 418 ($\text{M}-\text{HCl}$)⁺; mp 223–225 °C。

実施例 2 9-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-ブチル]-カルバゾール

(a) 9-(4-ブロモブチル)-カルバゾール

2-ヒドロキシキノリンに代えてカルバゾールを用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.94 (m, 2H, CH_2), 2.08 (m, 2H, CH_2), 3.36 (2H, t, $J=6.4$ Hz, CH_2Br), 4.35 (2H, t, $J=6.9$ Hz, NCH_2), 7.25 (2H, m, Ar), 7.40 (2H, m, Ar), 7.47 (2H, m, Ar), 8.10 (2H, dd, $J=7.8, 0.6$ Hz, Ar); MW 302.33 ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NBr}$); マススペクトル EIMS, m/z 301 ($\text{M}-1$)⁺, 303 ($\text{M}+1$)⁺; mp 102–104 °C。

(b) 9 - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - カルバゾール

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノンに代えて前記 (a) の化合物を用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1. 6 4 (m , 2 H , CH_2) , 1. 9 6 (m , 2 H , CH_2) , 2. 4 3 (2 H , t , $J = 7. 2 \text{ Hz}$, CH_2) , 2. 6 0 (4 H , t , $J = 4. 7 \text{ Hz}$, ピペラジン CH_2) , 3. 5 3 (4 H , t , $J = 4. 7 \text{ Hz}$, ピペラジン CH_2) , 4. 3 6 (2 H , t , $J = 7. 2 \text{ Hz}$, CH_2N) , 7. 2 2 (2 H , m , Ar) , 7. 3 3 (1 H , t , $J = 7. 4 \text{ Hz}$, Ar) , 7. 4 5 (6 H , m , Ar) , 7. 8 6 (1 H , d , $J = 8. 0 \text{ Hz}$, Ar) , 7. 8 8 (1 H , d , $J = 8. 3 \text{ Hz}$, Ar) , 8. 1 0 (2 H , d , $J = 7. 8 \text{ Hz}$, Ar) ; MW 440. 66 ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}$) ; マススペクトル EIMS , m/z 440 (M) $^+$.

塩酸塩 : マススペクトル EIMS , m/z 440 (M - HCl) $^+$; mp 103 - 105 $^{\circ}\text{C}$.

実施例 3 1 - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 2 - ピペリドン

(a) 1 - (4 - ブロモブチル) - 2 - ピペリドン

2 - ピペリドン (1.98 g、20.0 mmol) をジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム (840 mg、21.0 mmol) を加え、80℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、これに1,4 - ジブロムブタン (21.6 g、100 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、不溶物を濾過し減圧下で濃縮留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、油状の標記化合物 1.30 g (28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.88 - 1.68 (8H, m), 2.37 (2H, t, $J = 6.2\text{ Hz}$, ピペリドン COCH_2), 3.28 (2H, t, $J = 5.7\text{ Hz}$, ピペリドン N-CH_2), 3.40 (2H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$, CH_2Br), 3.45 (2H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$, NCH_2); MW 234.16 ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NOBr}$); マススペクトル EIMS, m/z 233 ($\text{M}-1$)⁺, 235 ($\text{M}+1$)⁺。

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 2 - ピペリドン

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン

に代えて前記(a)の化合物を用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.51 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{X}_2$), 1.72 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{X}_2$), 2.30 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$, NCH_2), 2.38 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$, COCH_2), 2.60 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$, ピペラジン CH_2), 3.20 (2H, t, $J=6.2\text{ Hz}$, NCH_2), 3.32 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$, NCH_2), 3.49 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$, ピペラジン CH_2), 7.28 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz Ar}$), 7.39 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz, Ar}$), 7.73 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz, Ar}$), 7.83 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz, Ar}$); MW 372.59 ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$); マススペクトル EIMS, m/z 372 (M)⁺.

塩酸塩; マススペクトル EIMS, m/z 372 (M-HCl)⁺; mp 156-158°C.

実施例 4 1-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-ブチル]-スピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール-2-オン]

(a) 1-(4-ブロモブチル)-スピロ[シクロペンタン-1,3'-インドール-2-オン]

2-ヒドロキシキノリンに代えてスピロ〔シクロペンタン-1, 3'-インドール-2-オン〕を用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.18 - 1.84 (12H, m, CH_2), 3.46 (2H, t, $J = 6.3\text{ Hz}$, CH_2Br), 3.75 (2H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$, NCH_2), 6.85 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$, Ar), 7.04 (1H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$, Ar), 7.22 (2H, m, Ar); MW 322.27 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NOBr}$); マススペクトル EIMS, m/z 321 ($M-1$)⁺, 323 ($M+1$)⁺。

(b) 1-[4-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-ブチル]-スピロ〔シクロペンタン-1, 3'-インドール-2-オン〕

1-(4-ブロモブチル)-2(1H)-キノリノンに代えて前記(a)の化合物を用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.50 (2H, m, CH_2), 1.68 (2H, m, CH_2), 1.75 (2H, m, CH_2), 1.90 (2H, m, CH_2), 2.05 (2H, m, CH_2), 2.40 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$, ピペラジンN- CH_2), 2.58 (4H, t, $J = 4.7\text{ Hz}$, ピペラジン CH_2), 3.47 (4H, t, $J = 4.7\text{ Hz}$, ピペラジ

ンCH₂), 3.68 (2H, t, J = 7.2 Hz, NCH₂), 6.79 (1H, d, J = 7.4 Hz, Ar), 6.95 (1H, t, J = 7.6 Hz, Ar), 7.14 (2H, m, Ar), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz, Ar), 7.28 (1H, t, J = 7.6 Hz, Ar), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar); MW 460.70 (C₂₇H₃₂N₄O₂S); マススペクトル EIMS, m/z 460 (M)⁺.

塩酸塩; マススペクトル EIMS, m/z 460 (M-HCl)⁺; mp 194-196°C.

実施例 5 1-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-プロピル]-2(1H)-キノリノン

(a) 1-(3-ブロモプロピル)-2(1H)-キノリノン

1,4-ジブロムブタンに代えて、1,3-ジブロムプロパンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.33 (2H, m, CH₂), 3.57 (2H, t, J = 6.4 Hz, CH₂Br), 4.46 (2H, t, J = 7.6 Hz, OCH₂), 6.70 (1H, d, J = 9.5 Hz, キノリンH-3), 7.24 (1H, m, Ar),

7.48 (1 H, m, Ar), 7.59 (2 H, m, Ar), 7.78 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz, キノリン H-8); MW 266.15 ($C_{12}H_{12}NOBr$); マススペクトル EIMS, m/z 265 ($M-1$)⁺, 267 ($M+1$)⁺; mp 144-146 °C.

(b) 1-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-プロピル]-2(1H)-キノリノン

1-(4-ブロモブチル)-2(1H)-キノリノンに代えて前記(a)の化合物を用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.92 (2 H, m, CH_2), 2.52 (2 H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 2.64 (4 H, t, $J = 4.9$ Hz, ピペラジン CH_2), 3.51 (4 H, t, $J = 4.9$ Hz, ピペラジン CH_2), 4.34 (2 H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_2O), 6.63 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz, Ar), 7.14 (1 H, m, Ar), 7.29 (1 H, t, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.39 (1 H, t, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.49 (3 H, m, Ar), 7.61 (1 H, d, $J = 9.5$ Hz, Ar), 7.74 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.84 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar); MW 404.58 ($C_{23}H_{24}N_4OS$); マススペクトル E

I M S, m/z 404 (M)⁺.

塩酸塩; マススペクトル E I M S, m/z 404 ($M - HCl$)⁺; $m.p$ 220-223°C.

実施例 6 5 - [4 - [4 - (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニル] - ブチル] - 10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン

(a) 5 - (4-プロモブチル) - 10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン

2-ヒドロキシキノリンに代えて10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

¹H NMR ($CDCl_3$) δ 1.73 (2H, m, CH_2), 1.89 (2H, m, CH_2), 3.16 (4H, s, $-C_6H_4-CH_2 \times 2$), 3.33 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, $BrCH_2$), 3.77 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, NCH_2), 6.92 (2H, m, Ar), 7.10 (6H, m, Ar); MW 330.29 ($C_{18}H_{20}NBr$); マススペクトル E I M S, m/z 331 ($M+1$)⁺, 329 ($M-1$)⁺.

(b) 5 - [4 - [4 - (1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル) - 1-ピペラジニル] - ブチル] - 10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, f] アゼピン

1 - (4-プロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン

に代えて前記(a)の化合物を用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{x}_2$), 2.38 (2H, t, $J = 7.19$ Hz, NCH_2), 2.58 (4H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.51 (4H, t, $J = 4.6$ Hz, ピペラジン CH_2), 3.78 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, NCH_2), 6.91 (2H, t, $J = 6.8$ Hz Ar), 7.10 (6H, m, Ar), 7.33 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, Ar), 7.55 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, Ar), 7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar); MW 468.72 ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{S}$); マススペクトル EIMS, m/z 468 (M) $^+$.

塩酸塩; マススペクトル EIMS m/z 468 (M-HCl) $^+$; mp 205–207°C.

実施例7 5-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-ブチル]-5,6,11,12-テトラヒドロジベンゾ[b,f]アゾシン-6-オン

(a) 5-(4-ブロモブチル)-5,6,11,12-テトラヒドロジベンゾ[b,f]アゾシン-6-オン

2-ヒドロキシキノリンに代えて5,6,11,12-テトラヒドロジベンゾ[b,f]アゾシン-6-オン

を用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.83 (4H, m, CH_2), 2.90 (2H, m, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$), 3.44 (2H, m, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 3.63 (2H, m, CH_2Br), 4.16 (2H, m, NCH_2), 6.89 (1H, m, Ar), 7.05 (6H, m, Ar), 7.17 (1H, m, Ar); MW 358.13 ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NOBr}$); マススペクトル EIMS m/z 359 ($\text{M}+1$)⁺, 357 ($\text{M}-1$)⁺。

(b) 5-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-ブチル]-5,6,11,12-テトラヒドロジベンゾ[b,f]アゾシン-6-オン

1-(4-ブロモブチル)-2(1H)-キノリノンに代えて前記(a)の化合物を用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60 (2H, m, CH_2), 2.47 (2H, t, NCH_2), 2.66 (4H, t, ピペラジン CH_2), 2.90 (2H, m, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$), 3.30 (1H, m, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$), 3.42 (1H, m, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2$), 3.55 (4H, t, ピペラジン CH_2), 3.60 (1H, m, NCH_2), 4.20 (1H, m, NCH_2), 6.90 (1H, m, Ar), 7.17 (1H,

m, Ar), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz, Ar) 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz, Ar), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar) 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar); MW 496.73 (C₃₀H₃₂N₄O₅); マススペクトル EIMS, m/z 496 (M)⁺.

塩酸塩; マススペクトル EIMS, m/z 496 (M - HCl)⁺; mp 122 - 124 °C.

実施例 8 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 3 - クロロ - インダゾール

(a) 1 - (4 - ブロモブチル) - 3 - クロロ - インダゾール

2 - ヒドロキシキノリンに代えて、3 - クロロインダゾールを用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H - NMR (CDCl₃) δ 1.86 (2H, m, CH₂), 2.08 (2H, m, CH₂), 3.38 (2H, t, J = 6.6 Hz, CH₂Br), 4.36 (2H, t, J = 6.8 Hz, NCH₂), 7.20 (1H, m, Ar), 7.43 (2H, m, Ar), 7.66 (1H, m, Ar); MW 287.60 (C₁₁H₁₂N₂ClBr); マススペクトル EIMS m/z 288 (M + 1)⁺, 286 (M - 1)⁺; mp 260 °C.

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 3 - クロロ - インダゾール

1 - (4 - プロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノンに代えて前記(a)の化合物を用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (2 H, m, CH_2), 2.00 (2 H, m, CH_2), 2.44 (2 H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, ピペラジン - NCH_2), 2.62 (4 H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, ピペラジン CH_2), 3.53 (4 H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, ピペラジン CH_2), 4.37 (2 H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, - NCH_2), 7.19 (1 H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ar), 7.40 (4 H, m, Ar), 7.67 (1 H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.79 (1 H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.88 (1 H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar); MW 426.03 ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{SCl}$); マススペクトル EIMS, m/z 426 (M^+), 塩酸塩; マススペクトル EIMS, m/z 425 ($\text{M} - 1 - \text{HCl}$) $^+$; mp 217 - 219 °C。

実施例 9 5 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 6 (5 H) - フェナントリジノン

(a) 5 - (4 - プロモブチル) - 6 (5 H) - フェナ

ントリジノン

2-ヒドロキシキノリンに代えて6-ヒドロキシフェナントリジンを用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.10 (4H, m, CH_2CH_2), 3.51 (2H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$, CH_2Br), 4.63 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$, NCH_2), 7.43 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$, Ar), 7.58 (2H, m, Ar) 7.75 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$, Ar), 7.82 (1H, t, $J = 8.6\text{ Hz}$, Ar), 8.30 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$, Ar) 8.37 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$, Ar), 8.45 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$, Ar); MW 330.24 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOBr}$); マススペクトル EIMS m/z 329 ($\text{M}-1$)⁺, 331 ($\text{M}+1$)⁺; mp 65-67°C.

(b) 5-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-ブチル]-6(5H)-フェナントリジン

1-(4-ブロモブチル)-2(1H)-キノリノンに代えて前記(a)の化合物を用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.80 (2H, m, CH_2), 1.90 (2H, m, CH_2), 2.55

(2 H, t, J = 7.2 Hz, ピペラジン N-CH₂), 2.72 (4 H, t, J = 4.7 Hz, ピペラジン CH₂), 3.59 (4 H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジン CH₂), 4.46 (2 H, t, J = 7.8 Hz, NCH₂), 7.35 (2 H, m, Ar), 7.46 (1 H, t, J = 7.8 Hz, Ar), 7.55 (2 H, m, Ar), 7.59 (1 H, t, J = 8.0 Hz, Ar), 7.76 (1 H, dt, J = 7.4, 1.6 Hz, Ar), 7.81 (1 H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 7.91 (1 H, t, J = 8.2 Hz, Ar), 8.30 (1 H, t, J = 8.4 Hz, Ar), 8.56 (1 H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz, Ar); MW 468.67 (C₂₈H₂₈N₄O₅); マススペクトル EIMS, m/z 468 (M)⁺.

塩酸塩; マススペクトル EIMS, m/z 468 (M-HCl)⁺; mp 163-165℃。

実施例 10 6-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-ブチロキシ]-フェナントリジン

(a) 6-(4-ブロモブチロキシ)-フェナントリジン

実施例 9 (a) の化合物と同時に得られ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.03 (4 H, m,

CH_2CH_2), 3.51 (2H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, CH_2Br), 4.45 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, OCH_2), 7.33 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.43 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.58 (2H, m, Ar), 7.77 (1H, m, Ar), 8.30 (2H, m, Ar), 8.53 (1H, dd, $J = 7.8, 0.8 \text{ Hz}$, Ar); MW 330.24 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOBr}$); マススペクトル EI MS m/z 329 ($M-1$)⁺, 331 ($M+1$)⁺; mp 54–56 °C.

(b) 6-[4-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニル]-ブチロキシ]-フェナントリジン

1-(4-ブロモブチル)-2(1H)-キノリノンに代えて前記(a)の化合物を用いた以外は、実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.87 (2H, m, CH_2), 2.03 (2H, m, CH_2), 2.59 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, ピペラジン N-CH_2), 2.73 (4H, t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, ピペラジン CH_2), 3.59 (4H, t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, ピペラジン CH_2), 4.69 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, OCH_2), 7.35 (1H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, Ar), 7.46 (2H, m, Ar), 7.61 (2H, m,

A r) 7. 80 (2 H, m, A r), 7. 87 (2 H, m, A r) 8. 38 (1 H, d, J = 8. 2 H z, A r), 8. 42 (1 H, t, J = 8. 2 H z, A r), 8. 51 (1 H, d, J = 8. 2 H z, A r); MW 468. 67 (C₂₈H₂₈N₄O S); マススペクトル EIMS, m/z 468 (M)⁺.

塩酸塩; マススペクトル EIMS, m/z 468 (M - HCl)⁺; mp 233 - 235 °C.

実施例 11 2 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 1 - フェニル - 3 - ピラゾリジノン

(a) 2 - (4 - ブロモブチル) - 1 - フェニル - 3 - ピラゾリジノン

2 - ヒドロキシキノリンに代えて、1 - フェニル - 3 - ピラゾリジノンを用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H - NMR (CDCl₃) δ 1. 78 (2 H, m, CH₂), 1. 88 (2 H, m, CH₂), 2. 52 (2 H, t, J = 7. 5 H z, CH₂CO), 3. 43 (2 H, t, J = 6. 5 H z, CH₂Br), 3. 46 (2 H, t, J = 6. 7 H z, CH₂), 3. 80 (2 H, t, J = 7. 6 H z, CH₂), 6. 96 (2 H, m, A r), 7. 11 (1 H, m, A r), 7. 33 (2 H, m, A r); MW 297. 22 (C₁₃H₁₇N₂

O B r) ; マススペクトル E I M S m/z 298 (M + 1)⁺, 296 (M - 1)⁺ ; m p 187 - 189 °C.

(b) 2 - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 1 - フェニル - 3 - ピラゾリジノン

1 - (4 - プロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノンに代えて前記 (a) の化合物を用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ 1. 66 (2 H , m , C H ₂) , 1. 78 (2 H , m , C H ₂) , 2. 52 (2 H , t , J = 7. 4 H z , C H ₂ C O) , 2. 65 (4 H , t , J = 5. 0 H z , ピペラジン C H ₂) , 3. 47 (2 H , t , J = 7. 1 H z , C H ₂ N - N (C O)) , 3. 54 (4 H , t , J = 5. 0 H z , ピペラジン C H ₂) , 3. 80 (2 H , t , J = 7. 4 H z , C H ₂) , 6. 97 (2 H , m , A r) , 7. 10 (1 H , t , J = 7. 4 H z , A r) , 7. 34 (1 H , m , A r) , 7. 46 (1 H , m , A r) , 7. 80 (1 H , d , J = 8. 0 H z , A r) , 7. 90 (1 H , d , J = 8. 0 H z , A r) ; M W 435. 65 (C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O S) ; マススペクトル E I M S , m/z 435 (M)⁺.

塩酸塩 ; マススペクトル E I M S , m/z 435 (M - H C l)⁺ ; m p 111 - 113 °C.

実施例 12 9 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソ
チアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル]
カルバゾール

9 - (4 - ブロモブチル) カルバゾールに代えて 9 - (3 - ブロモプロピル) カルバゾールを用いた以外は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.09 (2H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$, CH_2)、2.37 (2H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$, ピペラジン N-CH_2)、2.61 (4H, t, $J = 5.0\text{ Hz}$, ピペラジン)、3.58 (4H, t, $J = 5.0\text{ Hz}$, ピペラジン)、4.44 (2H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$, N-CH_2)、7.23 (2H, m, Ar)、7.34 (1H, m, Ar)、7.43 - 7.52 (5H, m, Ar)、7.80 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$, Ar)、7.88 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$, Ar)、8.10 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$, Ar) ; MW 426.63 ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}$) ; マススペクトル EIMS, m/z 426 (M) $^+$ 。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 426 (M - HCl) $^+$; mp 204 - 206 $^{\circ}\text{C}$ 。

実施例 13 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソ
チアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル]
ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン

(a) 3 - ベンゾイル - 1 - (4 - ブロモブチル) - ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン

3 - ベンゾイルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン (2.7 g、10.0 mmol) をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム (400 mg、10.0 mmol) を加え、60℃ で 30 分攪拌した。室温まで冷却した後、これに 1, 4 - ジブロムブタン (10.8 g、50.0 mmol) を加え、60℃ で 4 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、不溶物を濾過し、濾液を水洗した後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、油状の標記化合物 1.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.40 - 1.90 (11H, m)、2.27 (1H, m)、3.10 (1H, m, NCH_2)、3.44 (3H, m, BrCH_2 , NCH_2)、4.40 (1H, m, NCH)、7.40 (2H, m, Ar)、7.48 (1H, m, Ar)、7.55 (1H, m, Ar) ; MW 379.33 ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$) ; マススペクトル EIMS, m/z 378 ($\text{M}-1$)⁺, 380 ($\text{M}+1$)⁺。

(b) 3 - ベンゾイル - 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン

3 - (1 - ピペラジニル) - 1, 2 - ベンゾイソチア
ゾール (0.44 g、2.0 mmol)、3 - ベンゾイ
ル - 1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロベンゾイミダ
ゾール - 2 - オン (0.76 g、2.0 mmol) およ
び炭酸カリウム (0.33 g、2.4 mmol) をジメ
チルホルムアミド 4 ml に懸濁し、60℃で2時間攪拌
した。不溶物を濾過し、溶媒を減圧下で濃縮留去した。
残渣をクロロホルムに溶解し、水洗した後濃縮した。残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製
することにより、油状の標記化合物 1.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.30
- 1.70 (8H, m)、1.80 (2H, m)、1.
90 (2H, m)、2.25 (2H, m)、2.44
(2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$, ピペラジン N-CH_2)、
2.65 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$, ピペラジン)、
3.08 (1H, m, NCH)、3.45 (1H, m,
 NCH)、3.55 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$, ピペ
ラジン)、3.76 (1H, m, NCH_2)、4.40
(1H, m, NCH_2)、7.33 - 7.41 (3H,
m, Ar)、7.44 - 7.50 (2H, m, Ar)、
7.55 - 7.58 (2H, m, Ar)、7.81 (1
H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$, Ar)、7.90 (1H, m,
 $J = 8.2\text{ Hz}$, Ar) ; MW 517.76 ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}$
 $\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$) ; マススペクトル EIMS, m/z 51

7 (M)⁺。

(c) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン

前記 (b) で得られた化合物 1.0 g (1.9 mmol) をジオキサン 3 ml、濃アンモニア水 3 ml の混合溶液に溶解し、封管中、120℃で24時間加熱した。反応溶液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、標記化合物 0.56 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.30 - 1.75 (12H, m)、2.45 (2H, t, J = 6.9 Hz, ピペラジン NCH₂)、3.00 (1H, m, NHCH)、3.44 (1H, m, NCH)、3.57 (6H, m, ピペラジン, NCH₂)、4.26 (1H, br s, NH)、7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz, Ar)、7.49 (1H, m, Ar)、7.81 (1H, m, Ar)、7.90 (1H, m, Ar) ; MW 413.65 (C₂₂H₃₁N₅OS) ; マススペクトル EIMS, m/z 413 (M)⁺。

この油状物質をジオキサンに溶解し、4N - ジオキサン - 塩酸を加え、析出する沈殿を濾取することにより目的とする塩酸塩を白色粉末として得た。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 413

(M - HCl)⁺ ; mp 111 - 113 °C.

実施例 14 1 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン

3 - ベンゾイル - 1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オンに代えて 3 - ベンゾイル - 1 - (3 - ブロモプロピル) ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オンを用いた以外は、実施例 13 と同様に合成した。

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.30 - 1.40 (2H, m)、1.48 (1H, m)、1.50 - 1.62 (2H, m)、1.66 - 1.72 (5H, m)、2.52 (2H, m, ピペラジン NCH₂)、2.73 (4H, br s, ピペラジン)、3.04 (1H, m, NCH₂)、3.46 (1H, m, NCH₂)、3.55 - 3.62 (6H, m, ピペラジン, NCH, NHCH)、4.47 (1H, br s, NH)、7.35 (1H, t, J = 8.3 Hz, Ar)、7.47 (1H, t, J = 8.0 Hz, Ar)、7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar)、7.90 (1H, d, J = 8.3 Hz, Ar) ; MW 399.62 (C₂₁H₂₉N₅O₅) ; マススペクトル EIMS, m/z 399 (M)⁺。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 399

$(M - HCl)^+$; mp 232 - 235 °C.

実施例 15 1 - [2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソ
チアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] エチル]
ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン

3 - ベンゾイル - 1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オンに代えて 3 - ベンゾイル - 1 - (2 - ブロモエチル) ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オンを用いた以外は、実施例 13 と同様に合成した。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.30 - 1.40 (2H, m)、1.45 - 1.65 (3H, m)、1.65 - 1.80 (3H, m)、2.53 - 2.65 (2H, m, ピペラジン $N-CH_2$)、2.73 (4H, t, $J = 5.0$ Hz, ピペラジン)、3.11 (1H, m, NCH_2)、3.55 (5H, m, NCH_2 , ピペラジン)、3.55 - 3.73 (2H, m, NCH_2)、4.36 (1H, br s, NH)、7.36 (1H, t, $J = 8.3$ Hz, Ar)、7.47 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, Ar)、7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar)、7.90 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar) ; MW 385.59 ($C_{20}H_{27}N_5OS$) ; マススペクトル EIMS, m/z 385 (M)⁺。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 385

$(M - HCl)^+$; mp 171 - 173 °C.

実施例 16 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソ
チアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル]
- 3 - メチルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン
(a) 1 - (4 - ブロモブチル) - 3 - メチルペルヒ
ドロベンゾイミダゾール - 2 - オン

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 3 - メチルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.25 - 1.80 (10H, m)、1.90 (2H, m)、2.72 (3H, s, CH_3)、2.98 (1H, m, NCH H)、3.29 (1H, m, NCH)、3.37 - 3.47 (4H, m, $BrCH_2$, NCH_2) ; MW 289.25 ($C_{12}H_{21}N_2OBr$) ; マススペクトル EIMS, m/z 288 ($M - 1$)⁺, 290 ($M + 1$)⁺.

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 -
メチルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノンに代えて 1 - (4 - ブロモブチル) - 3 - メチルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) : 1.25

- 1. 80 (1 H, m)、2. 46 (2 H, t, J = 6. 6 Hz, ピペラジン NCH₂)、2. 67 (4 H, t, J = 4. 7 Hz, ピペラジン)、2. 72 (3 H, s, CH₃)、2. 95 (1 H, m, NCH)、3. 28 (1 H, m, NCH)、3. 44 (2 H, m, NCH₂)、3. 57 (4 H, t, J = 4. 7 Hz, ピペラジン)、7. 36 (1 H, t, J = 7. 0 Hz, Ar)、7. 47 (1 H, t, J = 7. 0 Hz, Ar)、7. 80 (1 H, d, J = 8. 2 Hz, Ar)、7. 90 (1 H, d, J = 8. 2 Hz, Ar) ; MW 427. 68 (C₂₃H₃₃N₅O S) ; マススペクトル EIMS, m/z 427 (M)⁺。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 427 (M - HCl)⁺ ; mp 212 - 214 °C。

実施例 17 1 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] - 3 - メチルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン
 1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノンに代えて 1 - (3 - ブロモプロピル) - 3 - メチルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

¹H - NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1. 25 - 1. 60 (5 H, m)、1. 65 - 1. 82 (5 H, m)、2. 50 (2 H, m, ピペラジン NCH₂)、2.

6.9 (4H, t, $J = 4.7$ Hz, ピペラジン)、2.72 (3H, s, CH_3)、3.01 (1H, m, NCH_2)、3.30 (1H, ddd, $J = 6.4$ Hz, 5.3 Hz, 5.3 Hz, NCH)、3.33 - 3.40 (2H, m, NCH_2 , NCH)、7.35 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, Ar)、7.46 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, Ar)、7.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar)、7.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar); MW 413.65 ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{OS}$); マススペクトル EIMS, m/z 413 (M)⁺。

塩酸塩: マススペクトル EIMS, m/z 413 ($\text{M} - \text{HCl}$)⁺; mp 99 - 101 °C。

実施例 18 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロインドール - 2 - オン

(a) 1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロインドール - 2 - オン

2 - ヒドロキシキノリンに代えてペルヒドロインドール - 2 - オンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

¹H-NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.30 - 1.85 (12H, m)、2.15 (1H, m)、2.33 (2H, m, COCH_2)、2.95 (1H, m)、3.45 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, BrCH_2)、

3.55 (1H, m, NCH₂)、3.65 (1H, m, NCH₂) ; MW 274.23 (C₁₂H₂₀NOBr) ;
 マススペクトル EIMS, m/z 273 (M-1)⁺,
 275 (M+1)⁺。

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾ
 ール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒ
 ドロインドール - 2 - オン

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン
 に代えて1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロインドー
 ル - 2 - オンを用いた以外は、実施例1と同様に合成し
 た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.30
 - 1.80 (12H, m)、2.15 (1H, m, CH)
 、2.31 (2H, m, COCH₂)、2.45 (2H,
 t, J = 6.9 Hz, ピペラジンNCH₂)、2.67
 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジン)、2.92
 (1H, m, NCH)、3.56 (5H, m, ピペラジ
 ン, NCH₂)、3.66 (1H, m, NCH₂)、7.
 35 (1H, t, J = 8.2 Hz, Ar)、7.46
 (1H, t, J = 8.2 Hz, Ar)、7.80 (1H,
 d, J = 8.2 Hz, Ar)、7.90 (1H, d, J
 = 8.2 Hz, Ar) ; MW 412.66 (C₂₃H₃₂N
 4OS) ; マススペクトル EIMS, m/z 412
 (M)⁺。

塩酸塩：マスペクトル EIMS, m/z 412
($M - HCl$)⁺; mp 195 - 198 °C。

実施例 19 3 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソ
チアゾール - 3 - イル) ピペラジニル] ブトキシ] - 4,
4 a, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシンノリン
(a) 3 - (4 - ブロモブトキシ) 4, 4 a, 5, 6,
7, 8 - ヘキサヒドロシンノリン

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 4, 4 a, 5, 6,
7, 8 - ヘキサヒドロシンノリンを用いた以外は、実施
例 1 と同様に合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.20
- 1.31 (1H, m)、1.25 - 1.43 (2H,
m)、1.85 - 1.90 (5H, m)、1.93 - 2.
02 (1H, m)、2.05 - 2.20 (3H, m)、
2.46 - 2.65 (3H, m)、3.44 (2H, t,
J = 6.6 Hz, BrCH₂)、3.74 (2H, t,
J = 6.8 Hz, OCH₂) ; MW 287.23 (C₁₂
H₁₉N₂OBr) ; マスペクトル EIMS, m/z
286 ($M - 1$)⁺, 288 ($M + 1$)⁺。

(b) 3 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾ
ール - 3 - イル) ピペラジニル] ブトキシ] - 4, 4 a,
5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロシンノリン

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン
に代えて 3 - (4 - ブロモブトキシ) 4, 4 a, 5, 6,

7, 8 - ヘキサヒドロシンノリンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.20 - 1.30 (1H, m)、1.35 - 1.40 (2H, m)、1.51 - 1.60 (2H, m)、1.65 - 1.76 (3H, m)、1.80 - 2.00 (2H, m)、2.05 - 2.20 (3H, m)、2.47 (2H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$, ピペラジン NCH_2)、2.49 - 2.64 (2H, m)、2.67 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$, ピペラジン)、3.55 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$, ピペラジン)、3.73 (2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$, OCH_2)、7.35 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$, Ar)、7.46 (1H, t, $J = 8.2\text{ Hz}$, Ar)、7.80 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$, Ar)、7.90 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$, Ar); MW 425.66 ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{OS}$); マススペクトル EIMS, m/z 425 (M) $^+$ 。

塩酸塩: マススペクトル EIMS, m/z 425 (M - HCl) $^+$; mp 71 - 73°C。

実施例 20 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル]
- 1H - キノキサリン - 2 - オン

(a) 1 - (4 - ブロモブチル) - 1H - キノキサリン - 2 - オン

2 - ヒドロキシキノリンに代えて2 - ヒドロキシキノキサリンを用いた以外は、実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.85 - 1.95 (4H, m, CH_2CH_2)、3.45 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$, BrCH_2)、4.25 (2H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$, NCH_2)、7.32 (2H, m, Ar)、7.57 (1H, m, Ar)、7.86 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$, Ar)、8.25 (1H, s, Ar) ; MW 281.17 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OBr}$) ; マススペクトル EIMS, m/z 280 ($\text{M}-1$)⁺, 282 ($\text{M}+1$)⁺ ; mp 74 - 76 °C。

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ペンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 1 H - キノキサリン - 2 - オン

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノンに代えて1 - (4 - ブロモブチル) - 1H - キノキサリン - 2 - オンを用いた以外は、実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.76 - 1.83 (2H, m, CH_2)、1.92 - 1.99 (2H, m, CH_2)、2.56 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$, ピペラジン NCH_2)、2.73 (4H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$, ピペラジン)、3.60 (4H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$, ピペラジン)、4.55 (2H, t,

$J = 6.5 \text{ Hz}$, NCH_2)、 7.37 (1H, m, Ar)、 7.48 (1H, m, Ar)、 7.57 (1H, m, Ar)、 7.69 (1H, m, Ar)、 7.84 (2H, m, Ar)、 7.92 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$)、 8.03 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar)、 8.48 (1H, s, Ar); MW 419.6 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$); マススペクトル EIMS, m/z 419 (M)⁺。

塩酸塩: マススペクトル EIMS, m/z 419 (M-HCl); mp $128 - 130^\circ\text{C}$ 。

実施例 21 2 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ] キノキサリン

(a) 2 - (4 - ブロモブトキシ) キノキサリン

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 2 - ヒドロキシキノキサリンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): $2.01 - 2.11$ (4H, m, CH_2CH_2)、 3.52 (2H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, BrCH_2)、 4.52 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, OCH_2)、 7.56 (1H, m, Ar)、 7.67 (1H, m, Ar)、 7.82 (1H, m, Ar)、 8.01 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ar)、 8.46 (1H, s, Ar); MW 281.17 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OBr}$); マススペクトル E

I M S , m/z 280 ($M+1$)⁺ , 28.0 ($M-1$)⁺ ; $m p$ 87 - 88 °C。

(b) 2 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ] キノキサリン

1 - (4 - プロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノンに代えて 2 - (4 - プロモブトキシ) キノキサリンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

¹H - N M R (C D C l ₃) δ (p p m) : 1. 71 - 1. 88 (4 H, m, C H ₂ C H ₂)、2. 53 (2 H, t, J = 7. 2 H z, ピペラジン N C H ₂)、2. 70 (4 H, t, J = 4. 9 H z, ピペラジン)、3. 58 (4 H, t, J = 4. 9 H z, ピペラジン)、4. 31 (2 H, t, J = 7. 7 H z, O C H ₂)、7. 36 (2 H, m, A r)、7. 47 (2 H, m, A r)、7. 60 (1 H, m, A r)、7. 81 (1 H, d, J = 8. 2 H z, A r)、7. 90 (2 H, m, A r)、8. 31 (1 H, s, A r) ; M W 419. 6 (C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O S) ; マススペクトル E I M S , m/z 419 (M)⁺。

塩酸塩 : マススペクトル E I M S , m/z 419 ($M - H C l$)⁺ ; $m p$ 110 - 113 °C。

実施例 22 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル]

ペルヒドロピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オン

(a) 1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロピリド

[1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オン

2 - ヒドロキシキノリンに代えてペルヒドロピリド
[1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オンを用いた以外は、
実施例 1 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.39
(1H, m)、1.47 (1H, m)、1.77 (1H,
m)、1.87 (2H, m)、2.08 (1H, m)、
2.35 (2H, m)、2.55 (1H, m)、2.6
8 (1H, m)、2.88 (1H, m)、2.95 (1
H, m)、3.32 (1H, m)、3.44 (2H, m,
 BrCH_2)、3.52 (2H, m) ; MW 289 ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OBr}$) ; マススペクトル EIMS, m/z 290 (M) $^+$ 。

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾ
ール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒ
ドロピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オン

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン
に代えて 1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロピリド
[1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オンを用いた以外は、
実施例 1 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.30
- 1.75 (8H, m)、1.80 - 1.88 (1H,

m)、2.05-2.12 (1H, m)、2.30-2.41 (2H, m)、2.45 (2H, t, J = 7.2 Hz, ピペラジン NCH₂)、2.52-2.60 (1H, m)、2.63-2.73 (5H, m, ピペラジン)、2.84-2.90 (1H, m)、2.91-2.97 (1H, m)、3.27-3.34 (1H, m)、3.50-3.60 (6H, m)、7.35 (1H, d d d, J = 8.2 Hz, 6.9 Hz, 1.0 Hz, Ar)、7.46 (1H, d d d, J = 8.2 Hz, 6.8 Hz, 1.0 Hz, Ar)、7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar)、7.90 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar); MW 427.68 (C₂₃H₃₃N₅O₂S); マススペクトル EIMS, m/z 427 (M)⁺。

塩酸塩: マススペクトル EIMS, m/z 427 (M - HCl)⁺。

実施例 23 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル]
ペルヒドロキノリン - 2 - オン

(a) 1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロキノリン - 2 - オン

2 - ヒドロキシキノリンに代えてペルヒドロキノリン - 2 - オンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (1H, m)、1.32 (2H, m)、1.48 (2H,

m)、1.68 (1H, m)、1.74 (4H, m)、
 1.86 (3H, m)、2.07 (2H, m)、2.4
 1 (2H, m)、2.87 (1H, m)、3.21 (1
 H, m)、3.44 (2H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, Br
 CH_2)、3.80 (1H, m); MW 288.22
 $(\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NOBr})$; マススペクトル EIMS, m
 $/z$ 289 ($M+1$)⁺。

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾ
ール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒ
ドロキノリン - 2 - オン

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン
 に代えて1 - (4 - ブロモブチル) ペルヒドロキノリン
 - 2 - オンを用いた以外は、実施例1と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.18
 - 1.80 (12H, m)、1.89 - 1.94 (1H,
 m)、2.00 - 2.10 (2H, m)、2.35 - 2.
 50 (4H, m, COCH_2 , ピペラジン NCH_2)、
 2.77 (4H, t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, ピペラジン)、
 2.87 (1H, m, NCH_2)、3.22 (1H, m,
 NCH)、3.57 (4H, t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, ピペ
 ラジン)、3.81 (1H, m, NCH_2)、7.35
 (1H, ddd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 7.0 Hz , 1.2
 Hz , Ar)、7.46 (1H, ddd, $J = 8.2 \text{ Hz}$
 z , 7.0 Hz , 1.2 Hz , Ar)、7.80 (1H,

d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar), $7.90 (1 \text{ H}, d, J = 8.2 \text{ Hz}, \text{Ar})$; MW 426.69 ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$); マススペクトル EIMS, m/z 426 (M)⁺; mp 100–102 °C.

塩酸塩: マススペクトル SIMS, m/z 427 ($M - \text{HCl}$)⁺; mp 200–230 °C.

実施例 24 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - オン
(a) 1 - (4 - ブロモブチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - オン

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.82 ($2 \text{ H}, m, \text{CH}_2$), 1.94 ($2 \text{ H}, m, \text{CH}_2$), 2.67 ($2 \text{ H}, m, \text{COCH}_2$), 2.98 ($2 \text{ H}, m, \text{PhCH}_2$), 3.45 ($2 \text{ H}, t, J = 6.7 \text{ Hz}, \text{BrCH}_2$), 3.98 ($2 \text{ H}, t, J = 7.2 \text{ Hz}, \text{NCH}_2$), 7.01 ($2 \text{ H}, m$), 7.17 ($1 \text{ H}, m$), 7.26 ($2 \text{ H}, m$); MW 282.17 ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NOBr}$); マススペクトル EIMS, m/z 281 ($m - 1$)⁺, 283 ($M + 1$)⁺.

(b) 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾ

ール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 1,
2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 2 - オン

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノン
 に代えて 1 - (4 - ブロモブチル) - 1, 2, 3, 4 -
 テトラヒドロキノリン - 2 - オンを用いた以外は、実施
 例 1 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.62
 - 1.69 (2 H, m, CH_2)、1.71 - 1.77
 (2 H, m, CH_2)、2.49 (2 H, t, $J = 7.$
 2 Hz, ピペラジン NCH_2)、2.63 - 2.70
 (6 H, m, COCH_2 , ピペラジン)、2.89 (2
 H, m, PhCH_2)、3.57 (4 H, t, $J = 4.$
 9 Hz, ピペラジン)、3.99 (2 H, t, $J = 7.$
 2 Hz, NCH_2)、7.02 (1 H, t, $J = 7.2$
 Hz, Ar)、7.08 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz,
 Ar)、7.16 (1 H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar)、
 7.25 (1 H, m, Ar)、7.36 (1 H, m, A
 r)、7.47 (1 H, m, Ar)、7.81 (1 H,
 dd, $J = 8.2$ Hz, 0.8 Hz, Ar)、7.91
 (1 H, dd, $J = 8.2$ Hz, 0.8 Hz, Ar) ;
 MW 420.63 ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$) ; マススペクト
 ル EIMS, m/z 420 (M) $^+$ 。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 420
 (M - HCl) $^+$; mp 210 - 212 $^{\circ}\text{C}$ 。

実施例 25 4 - [1 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソ
チアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ]
- 2 - メチルキナゾリン

(a) 4 - (4 - プロモブトキシ) - 2 - メチルキナ
ゾリン

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 4 - ヒドロキシ - 2 -
メチルキナゾリンを用いた以外は、実施例 1 と同様に
合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 2.05
- 2.23 (4 H, m, CH_2CH_2)、2.53 (2
H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, OCH_2)、3.60 (2 H,
t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, BrCH_2)、6.48 (1 H,
m)、7.76 (1 H, m)、7.83 (1 H, m)、
8.10 (1 H, m) ; MW 295.18 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OBr}$) ; マススペクトル EIMS, m/z 296
($M+1$)⁺ ; mp > 240 °C。

(b) 4 - [1 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾ
ール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ] - 2
- メチルキナゾリン

1 - (4 - プロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノン
に代えて 4 - (4 - プロモブトキシ) - 2 - メチルキナ
ゾリンを用いた以外は、実施例 1 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) : 1.76
- 1.83 (2 H, m, CH_2)、1.93 - 2.00

(2 H, m, CH₂)、2.55 (2 H, t, J = 7.4 Hz, ピペラジン NCH₂)、2.71 (4 H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジン)、2.72 (3 H, s, CH₃)、3.58 (4 H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジン)、4.61 (2 H, t, J = 6.4 Hz, OCH₂)、7.35 (1 H, d d d, J = 8.2 Hz, 6.9 Hz, 1.0 Hz, Ar)、7.44 - 7.50 (2 H, m, Ar)、7.75 - 7.84 (3 H, m, Ar)、7.90 (1 H, d, J = 8.2 Hz, Ar)、8.13 (1 H, d d, J = 8.2 Hz, 0.8 Hz, Ar) ; MW 433.63 (C₂₄H₂₇N₅O₂S) ; マススペクトル EIMS, m/z 433 (M)⁺。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 433 (M - HCl)⁺ ; mp 182 - 185 °C。

実施例 26 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 - クロロカルバゾール

(a) 9 - (4 - ブロモブチル) - 3 - クロロカルバゾール

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 3 - クロロカルバゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H - NMR (CDCl₃) δ 1.83 - 1.92 (2 H, m, CH₂)、2.00 - 2.07 (2 H, m, CH₂)、3.36 (2 H, t, J = 6.4 Hz, Br

CH_2), 4.31 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, Ar
 NCH_2), 7.24 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.1 \text{ Hz}$, Ar), 7.29 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, Ar), 7.37 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, Ar), 7.40 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1 \text{ Hz}$, Ar), 7.48 (1H, ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.1 \text{ Hz}$, Ar), 8.02 - 8.04 (2H, m, Ar); MW 336.67 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NBrCl}$);
 マススペクトル EIMS, m/z 335 (M)⁺.

(b) 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチア
 ザール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3
 - クロロカルバゾール

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン
 に代えて 9 - (4 - ブロモブチル) - 3 - クロロカルバ
 ザールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 - 1.65
 (2H, m, CH_2), 1.99 - 1.96 (2H, m,
 CH_2), 2.42 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, NC
 H_2), 2.59 (4H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, ピペラ
 ジン), 3.53 (4H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, ピペラ
 ジン), 4.30 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, ArN
 CH_2), 7.42 - 7.48 (4H, m, Ar), 7.
 80 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.87
 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.98 (1H,

d, J = 2.0 Hz, Ar); MW 475.1 (C₂₇H₂₇N₄SCl); マススペクトル EIMS, m/z 474 (M)⁺。

塩酸塩: マススペクトル EIMS, m/z 474 (M - HCl)⁺; mp 211 - 214 °C。

実施例 27 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル]
- 3, 6 - ジクロロカルバゾール

(a) 9 - (4 - ブロモブチル) - 3, 6 - ジクロロカルバゾール

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 3, 6 - ジクロロカルバゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.84 - 1.90 (2H, m, CH₂), 1.98 - 2.05 (2H, m, CH₂), 3.37 (2H, t, J = 6.4 Hz, BrCH₂), 4.29 (2H, t, J = 7.1 Hz, ArNCH₂), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz, Ar), 7.42 (2H, dd, J = 8.6, 1.9 Hz, Ar), 7.98 (2H, d, J = 1.9 Hz, Ar); MW 371.11 (C₁₆H₁₄NBrCl₂); マススペクトル EIMS, m/z 369 (M)⁺; mp 115 - 117 °C。

(b) 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチア

ゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 ,
6 - ジクロロカルバゾール

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノン
 に代えて 9 - (4 - ブロモブチル) - 3, 6 - ジクロロ
 カルバゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合
 成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 - 1.65
 (2 H, m, CH_2), 1.89 - 1.97 (2 H, m,
 CH_2), 2.43 (2 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, NCH_2),
 2.59 (4 H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, ピペラ
 ジン), 3.53 (4 H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, ピペラ
 ジン), 4.33 (2 H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, ArNCH_2),
 7.32 - 7.36 (2 H, m, Ar), 7.
 41 - 7.50 (4 H, m, Ar), 7.79 (1 H,
 d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, Ar), 7.87 (1 H, d, J
 $= 8.0 \text{ Hz}$, Ar) 8.03 - 8.05 (2 H, m,
 Ar); $\text{MW } 509.54$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{SCl}_2$);
 マススペクトル EIMS , m/z 508 (M) $^+$ 。

塩酸塩: マススペクトル EIMS , m/z 508 (M
 $-\text{HCl}$) $^+$; $\text{mp } 190 - 193^\circ\text{C}$ 。

実施例 28 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソ
チアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル]
- 2 - クロロカルバゾール

(a) 9 - (4 - ブロモブチル) - 2 - クロロカル

バゾール

2 - ヒドロキシキノリンに代えて2 - クロロカルバゾールを用いた以外は実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.87 - 1.94 (2H, m, CH_2), 2.00 - 2.07 (2H, m, CH_2), 3.38 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, Br CH_2), 4.29 (2H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, Ar NCH_2), 7.18 - 7.40 (1H, m, Ar), 7.22 - 7.26 (1H, m, Ar), 7.36 - 7.40 (2H, m, Ar), 7.47 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2 \text{ Hz}$, Ar), 7.97 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar), 8.04 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, Ar); MW 336.67 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NBrCl}$); マススペクトル EIMS, m/z 335 (M)⁺。

(b) 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 2 - クロロカルバゾール

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノンに代えて9 - (4 - ブロモブチル) - 2 - クロロカルバゾールを用いた以外は実施例1と同様の方法で合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 - 1.64 (2H, m, CH_2), 1.90 - 1.96 (2H, m, CH_2), 2.42 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, N C

H₂), 2.59 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジン), 3.53 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジン), 4.27 (2H, t, J = 7.3 Hz, ArNCH₂), 7.17 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz, Ar), 7.20 - 7.25 (1H, m, Ar), 7.32 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz, Ar), 7.38 - 7.48 (4H, m, Ar), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 8.03 (1H, d, J = 7.7 Hz, Ar); MW 475.1 (C₂₇H₂₇N₄SCl); マススペクトル EIMS, m/z 474 (M)⁺。

塩酸塩: マススペクトル EIMS, m/z 474 (M - HCl)⁺; mp 211 - 214 °C.

実施例 29 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 4 - クロロカルバゾール

(a) 9 - (4 - ブロモブチル) - 4 - クロロカルバゾール

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 4 - クロロカルバゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.86 - 1.94 (2H, m, CH₂), 2.00 - 2.09 (2H, m, CH₂), 3.37 (2H, t, J = 6.5 Hz, Br

CH₂), 4.34 (2H, t, J = 6.9 Hz, Ar
NCH₂), 7.20 - 7.22 (1H, m, Ar),
7.28 - 7.31 (2H, m, Ar), 7.35 - 7.
40 (2H, m, Ar), 7.49 (1H, m, Ar),
8.62 (1H, d, J = 8.0 Hz, Ar); MW 3
36.67 (C₁₆H₁₅NBrCl); マススペクトル E
IMS, m/z 335 (M)⁺; mp 106 - 108 °C.

(b) 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチア
ゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 4
- クロロカルバゾール

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン
に代えて 9 - (4 - ブロモブチル) - 4 - クロロカルバ
ゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H - NMR (CDCl₃) δ 1.58 - 1.66
(2H, m, CH₂), 1.90 - 1.98 (2H, m,
CH₂), 2.43 (2H, t, J = 7.4 Hz, NC
H₂), 2.60 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラ
ジン), 3.53 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラ
ジン), 4.35 (2H, t, J = 7.2 Hz, Ar N
CH₂), 7.20 (1H, dd, J = 7.1, 1.4
Hz, Ar), 7.28 (1H, ddd, J = 8.2,
7.1, 0.9 Hz, Ar), 7.31 - 7.37 (3
H, m, Ar), 7.43 - 7.42 (2H, m, Ar)
, 7.52 (1H, ddd, J = 8.2, 7.1, 0.

9 H z , A r) 7 . 7 9 (1 H , d d , J = 8 . 2 , 7 . 1 , 0 . 9 H z , A r) , 7 . 8 7 (1 H , d , J = 8 . 2 H z , A r) , 8 . 6 2 (1 H , d d , J = 8 . 0 , 0 . 9 H z , A r) ; M W 4 7 5 . 1 (C ₂₇ H ₂₇ N ₄ S C l) ; マススペクトル E I M S , m / z 4 7 4 (M)⁺ .

塩酸塩 : マススペクトル E I M S , m / z 4 7 4 (M - H C l)⁺ ; m p 1 5 8 - 1 6 0 ° C .

実施例 3 0 9 - [4 - [4 - (1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 - フルオロカルバゾール

(a) 9 - (4 - ブロモブチル) - 3 - フルオロカルバゾール

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 3 - フルオロカルバゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹ H - N M R (C D C l ₃) δ 1 . 8 5 - 1 . 9 3 (2 H , m , C H ₂) , 2 . 0 0 - 2 . 0 9 (2 H , m , C H ₂) , 3 . 3 7 (2 H , t , J = 6 . 4 H z , B r C H ₂) , 4 . 3 2 (2 H , t , J = 6 . 9 H z , N C H ₂) , 7 . 1 7 - 7 . 2 4 (3 H , m , A r) , 7 . 2 9 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 4 . 2 H z , A r) , 7 . 3 8 (1 H , d , J = 8 . 2 H z , A r) , 7 . 4 8 (1 H , d d d , J = 8 . 2 , 7 . 1 , 0 . 2 H z , A r) , 7 . 7 4 (1 H , d d , J = 8 . 2 H z , A r)

, 8.03 (1 H, d, J = 8.0, Ar); MW 320.22 (C₁₆H₁₅NBrF); マススペクトル EIMS, m/z 319 (M)⁺; mp 54-56 °C.

(b) 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - 3 - フルオロカルバゾール

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1 H) - キノリノンに代えて 9 - (4 - ブロモブチル) - 3 - フルオロカルバゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H - HMR (CDCl₃) δ 1.58 - 1.65 (2 H, m, CH₂), 1.90 - 1.98 (2 H, m, CH₂), 2.43 (2 H, t, J = 7.4 Hz, NCH₂), 2.60 (4 H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジン), 3.53 (4 H, t, J = 4.9 Hz, ピペラジン), 4.34 (2 H, t, J = 7.2 Hz, ArNCH₂) 7.17 - 7.23 (2 H, m, Ar), 7.32 - 7.36 (2 H, m, Ar), 7.41 (1 H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.45 (1 H, d d d, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, Ar), 7.48 (1 H, d d d, J = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, Ar), 7.74 (1 H, d d, J = 8.9, 2.5 Hz, Ar), 7.77 (1 H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.87 (1 H, d, J = 8.3 Hz, Ar), 8.0

4 (1 H, d, J = 7.9 Hz, Ar) ; MW 458.
65 (C₂₇H₂₇N₄SF) ; マススペクトル EIMS,
m/z 458 (M)⁺。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 458 (M - HCl)⁺; mp 212 - 215 °C。

実施例 31 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ペンゾイソ
チアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル]
- 2 - フルオロカルバゾール

(a) 9 - (4 - ブロモブチル) - 2 - フルオロカ
ルバゾール

2 - ヒドロキシキノリンに代えて 2 - フルオロカルバゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.88 - 1.95
(2 H, m, CH₂), 2.01 - 2.08 (2 H, m,
CH₂), 3.37 (2 H, t, J = 6.4 Hz, Br
CH₂), 4.28 (2 H, t, J = 6.9 Hz, Ar
NCH₂), 6.95 (1 H, ddd, J = 9.2, 8.
7, 2.3 Hz, Ar), 7.04 (1 H, dd, J =
9.8, 2.3 Hz, Ar), 7.24 (1 H, dd,
J = 7.7, 0.8 Hz, Ar), 7.37 (1 H, d,
J = 8.2 Hz, Ar), 7.44 (1 H, ddd, J
= 8.2, 7.2, 1.0 Hz, Ar), 7.99 (1
H, dd, J = 8.7, 5.6 Hz, Ar), 8.02
(1 H, d, J = 7.7 Hz, Ar) ; MW 320.2

2 (C₁₆H₁₅NBrF) ; マススペクトル EIMS, m/z 319 (M)⁺ ; mp 60-61 °C.

(b) 9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチア
ゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 2
- フルオロカルバゾール

1 - (4 - ブロモブチル) - 2 (1H) - キノリノン
に代えて 9 - (4 - ブロモブチル) - 2 - フルオロカル
バゾールを用いた以外は実施例 1 と同様の方法で合成し
た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.58-1.66
(2H, m, CH₂), 1.90-1.98 (2H, m,
CH₂), 2.44 (2H, t, J = 7.4 Hz, NC
H₂), 2.61 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラ
ジン), 3.54 (4H, t, J = 4.9 Hz, ピペラ
ジン), 4.32 (2H, t, J = 7.3 Hz, ArN
CH₂), 6.95 (1H, d'd, J = 9.5, 8.
5, 2.3 Hz, Ar), 7.09 (1H, dd, J =
10.0, 2.3 Hz, Ar), 7.23 (1H, d'd
d, J = 8.2, 7.2, 1.0 Hz, Ar), 7.3
4 (1H, d'd d, J = 8.2, 7.8, 1.0 Hz,
Ar), 7.40-7.48 (4H, m, Ar), 7.
79 (1H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 7.88
(1H, d, J = 8.2 Hz, Ar), 7.99 (1H,
dd, J = 8.5, 5.4 Hz, Ar), 8.03 (1

H, d, J = 8.0 Hz, Ar) ; MW 458.65
(C₂₇H₂₇N₄SF) ; マススペクトル EIMS, m/z 458.65 (M)⁺。

塩酸塩 : マススペクトル EIMS, m/z 458 (M - HCl)⁺ mp 156 - 158 °C。

以上の化合物の構造を示せば次の表の通りである。

表1

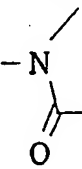
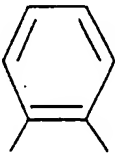

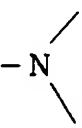
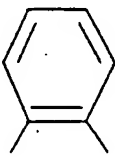
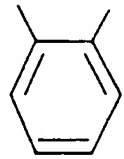
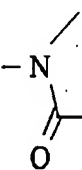
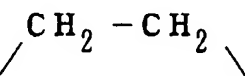
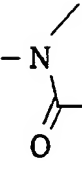
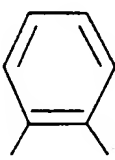
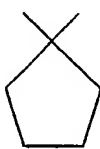
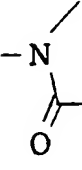

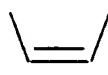
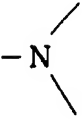
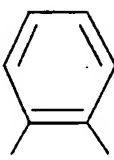
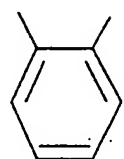
実施例	Z	D	E	n	m
1				4	0
2				4	0
3			結合	4	2
4				4	0
5				3	0
6				4	2

表 2

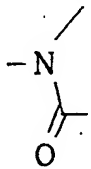
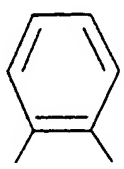
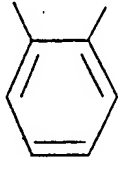
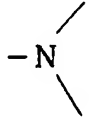
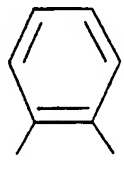
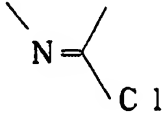
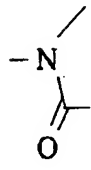
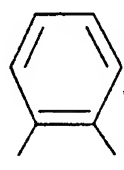
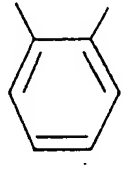
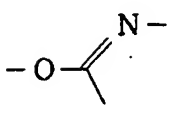
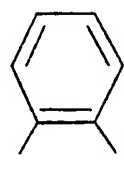
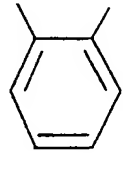
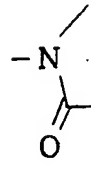
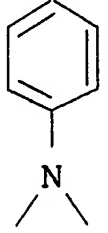
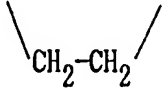
実施例	Z	D	E	n	m
7				4	2
8				4	0
9				4	0
10				4	0
11				4	0

表3



















実施例	Z	D	E	n	m
12				3	0
13				4	0
14				3	0
15				2	0
16				4	0
17				3	0

表4

実施例	Z	D	E	n	m
18			結合	4	1
19				4	0
20				4	0
21				4	0
22			結合	4	2
23			結合	4	2

表5

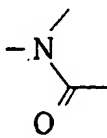

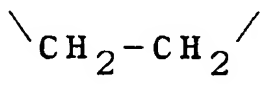
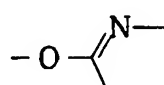
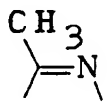



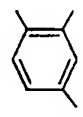

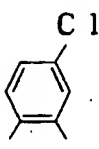
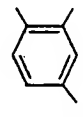


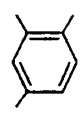


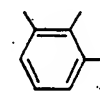


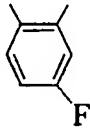


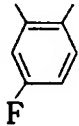
実施例	Z	D	E	n	m
24				4	0
25				4	0
26			 Cl	4	0
27		 Cl	 Cl	4	0
28			 Cl	4	0
29			 Cl	4	0

表6

实施例	Z	D	E	n	m
30				4	0
31				4	0

薬理試験

(1) 抗精神病作用

抗精神病作用は、メタンフェタミンによって誘発されるマウスの自発運動量亢進に対する抑制作用を指標として評価した。体重25～35gのddY系雄性マウスを用い、1群3～6匹とした。マウスにメタンフェタミン2mg/kgを皮下投与し、15分後に本発明化合物を腹腔内投与した。さらに15分後にマウスを運動量測定装置

(室町機械、ANIMEX AUTO MK-110)上に設置した透明アクリル箱(縦横高さともに30cm)に入れ、30分間運動量を測定した。比較対照薬としてハロペリドールおよびクロルプロマジンの作用も同様に評価した。結果は表7に示されるとおりである。

表7 抗メタンフェタミン作用

化合物	ED50 値 (mg/kg.ip)
実施例 2	1.15
実施例 5	0.92
ハロペリドール	0.16
クロルプロマジン	1.05

以上より、比較対照薬として評価したハロペリドールおよびクロルプロマジン並びに実施例2および5の化合物が、抗メタンフェタミン作用、即ち、抗精神病作用を有していることは明らかである。

(2) 錐体外路系作用

錐体外路系作用は、この代表的薬理評価法であるカタレプシー惹起作用を指標として評価した。体重25～35gのddY系雄性マウスを用い、1群3～6匹とした。本発明化合物を腹腔内投与し、20、30ならびに40分後にカタレプシーの有無を判定した。カタレプシーの有無の判定は3cmの高さに水平に渡した直径1mmの鉄棒に前肢を強制的に掛けられたマウスが、その不自然な状態を30秒以上示した場合にカタレプシー陽性とした。比較対照薬としてハロペリドールおよびクロルプロマジンの作用も同様に評価した。結果は表8に示されるとおりである。

表8 カタレプシー惹起作用

化合物	ED50 値 (mg/kg, ip)
実施例 2	> 100
実施例 5	83.3
ハロペリドール	1.3
クロルプロマジン	6.2

比較対照薬として評価したハロペリドールおよびクロルプロマジンはカタレプシー惹起作用、即ち、錐体外路系作用が強い。一方、実施例2および5の化合物は錐体外路系作用が非常に弱いことがわかる。よって、本発明による化合物は、抗精神病薬として安全域の広い薬物で

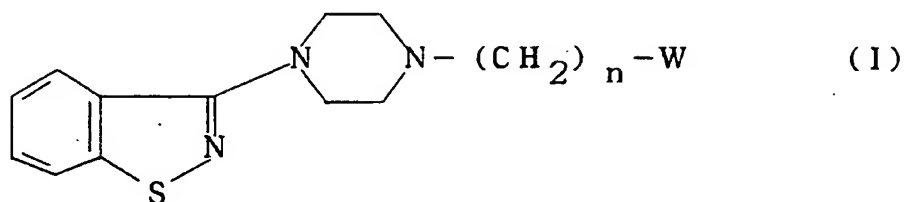
あるといえる。

(3) 毒性試験

体重 25 ~ 35 g の d d Y 系雄性マウスに、本発明による化合物を経口あるいは腹腔内投与した。その結果、いずれの化合物についても 100 mg/kg で死亡例はなかった。

請 求 の 範 囲

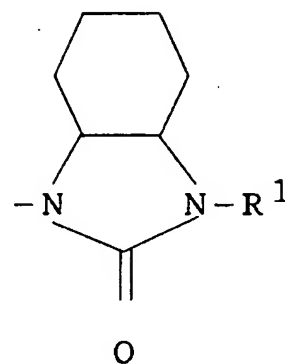
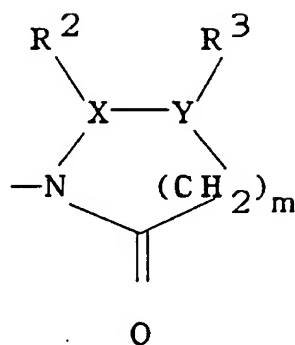
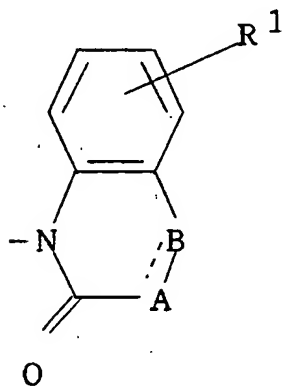
1. 下記的一般式(1)で表される化合物および薬理学上許容されるその塩。

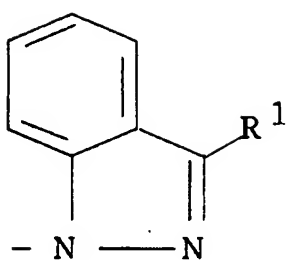


[上記式中、

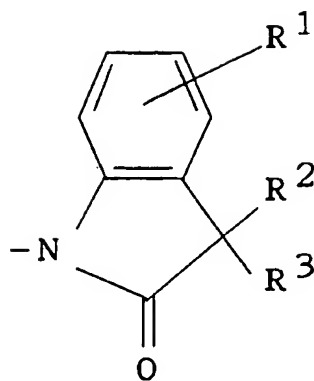
n は、2～4の整数を表し、

基Wは、下記の式(i)～(xi)で表される基のいずれかを表す。

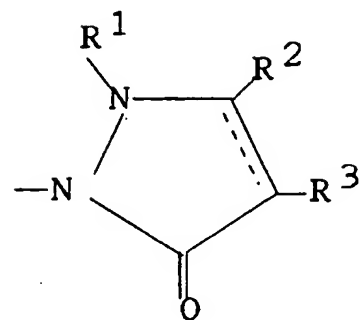




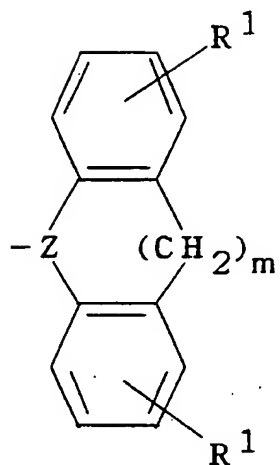
(iv)



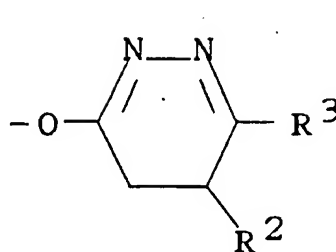
(v)



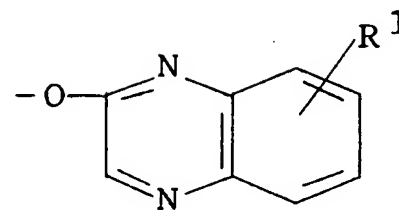
(vi)



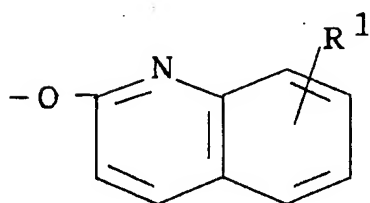
(vii)



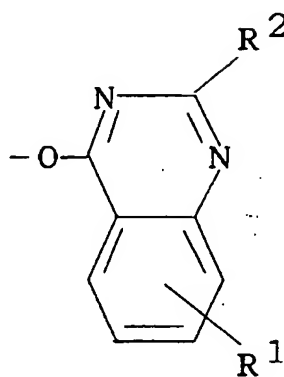
(viii)



(ix)



(x)



(xi)

(上記式中、

m は 0 ~ 2 の整数を表し、

点線をともなった実線は単結合または二重結合を表し、

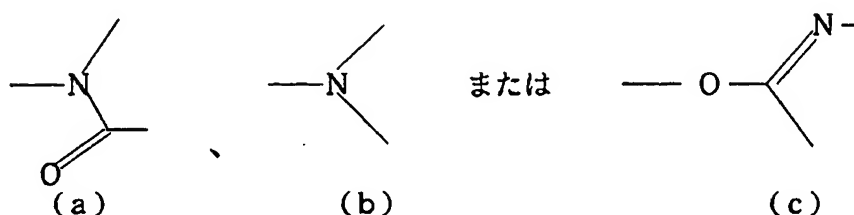
A は CH_2 、 CH 、N または NH を表し、

B は CH_2 、 CH 、N、 NH または S を表すが、但し A および B がともに N または NH を表すことはなく、

X は CH 、N、S または結合を表し

Y は CH または N を表し、

Z は下記の基：



を表し、

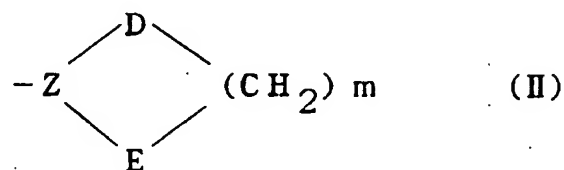
R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、低級アルコキシ基、アミノ基またはシアノ基を表し、

R^2 および R^3 は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくはアミノ基、シアノ基を表すが、但し X が結合を表す場合 R^2 は存在せず、または

R^2 および R^3 は一緒になって $-(\text{CH}_2)_p-$ (こ

ここで p は 3 ～ 5 の整数を表す) を表して、置換されていてもよい飽和環または複素飽和環を形成していてもよい。)]

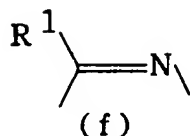
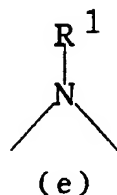
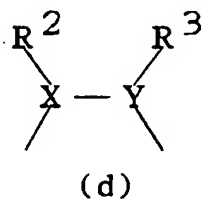
2. 請求の範囲第 1 項に記載の一般式 (I) において、 W が下記の式 (II) で表される基である化合物および薬理学上許容されるその塩。



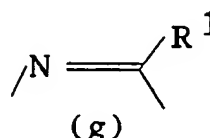
(ここで、

Z は請求項 1 で定義したものと同一意味を表し、

D は *o*-フェニレンまたは下記式で表される基：

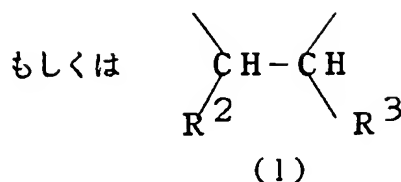
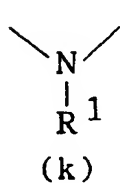
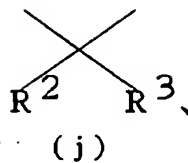
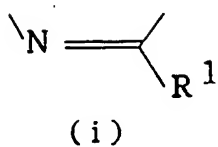
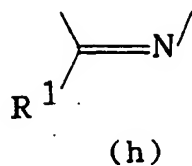


もしくは



を表し、

E は結合、ビニレン、*o*-フェニレンまたは下記の基：



を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、X および Y は請求項 1 で定義した
ものと同じ意味を表し、

ただし、D が基 (g) を表し、かつ、E が基 (l) を
表す場合には、 R^1 および R^3 は一緒になって $-(CH_2)_q-$ (ここで q は 3 ~ 5 の整数を表す) を表して、
置換されていてもよい飽和環を形成していてもよい)

3. 請求の範囲第 1 項に記載の一般式 (I) におい
て、W が式 (vii) で表される基 (式中、Z は基 (b)
を表し、m は 0 を表す) である化合物および薬理学上許
容されるその塩。

4. 請求の範囲第 1 項に記載の一般式 (I) におい
て、W が式 (iii) で表される基である化合物および薬
理学上許容されるその塩。

5. 1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾ
ール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 2

(1H) - キノリノン、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - カルバゾール、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 2 - ピペリドン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - スピロ [シクロペンタン - 1, 3' - インドール - 2 - オン]、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - プロピル] - 2 (1H) - キノリノン、

5 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [b, f] アゼピン、

5 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 5, 6, 11, 12 - テトラヒドロジベンゾ [b, f] アゾシン - 6 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 3 - クロロ - インダゾール、

5 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -

3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 6 (5 H)
- フェナントリジノン、

6 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチロキシ] - フェ
ナントリジン、

2 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] - ブチル] - 1 - フェ
ニル - 3 - ピラゾリジノン、

9 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] カルバゾー
ル、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロベ
ンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] ペルヒドロ
ベンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [2 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] エチル] ペルヒドロベ
ンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 - メチル
ペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [3 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -

3 - イル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] - 3 - メチ
ルペルヒドロベンゾイミダゾール - 2 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロイ
ンドール - 2 - オン、

3 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) ピペラジニル] ブトキシ] - 4, 4 a, 5,
6, 7, 8 - ヘキサヒドロシンノリン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 1 H - キノ
キサリン - 2 - オン、

2 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ] キノキサリ
ン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロピ
リド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] ペルヒドロキ
ノリン - 2 - オン、

1 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -
3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 1, 2, 3,
4 - テトラヒドロキノリン - 2 - オン、

4 - [1 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール -

3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブトキシ] - 2 - メチルキナゾリン、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 - クロロカルバゾール、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3, 6 - ジクロロカルバゾール、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 2 - クロロカルバゾール、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 4 - クロロカルバゾール、

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 3 - フルオロカルバゾール、および

9 - [4 - [4 - (1, 2 - ベンゾイソチアゾール - 3 - イル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - 2 - フルオロカルバゾール

から選択される、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか一項に記載の化合物および薬理学的に許容されるその塩。

6. 少なくとも一種の請求の範囲第1項ないし第5

項のいずれか一項に記載の一般式（I）の化合物または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含んでなる、抗精神病薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D417/12, C07D417/14, A61K31/495, A61K31/50,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC A61K31/505

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D417/12, C07D417/14, A61K31/495, A61K31/50,
A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, A, 316723 (HOECHST ROUSSEL PHARM INC.), May 24, 1989 (24. 05. 89) & JP, A, 1-160975	1-6
Y	JP, A, 3-44388 (PFIZER INC.), February 26, 1991 (26. 02. 91) & EP, A, 409435 & WO, A, 9100863	1-6
Y	JP, A, 2-4771 (HOECHST ROUSSEL PHA), January 9, 1990 (09. 01. 90) & EP, A, 333137 & US, A, 4780466	1-6
Y	JP, A, 60-84282 (BRISTOL MYERS CO.), May 13, 1985 (13. 05. 85) & DE, A, 3433327 & US, A, 4524206 & GB, A, 2146333	1-6
Y	JP, A, 58-110576 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO.), July 1, 1983 (01. 07. 83) & DE, A, 3247530 & GB, A, 2114119. & US, A, 4452799	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 08, 1994 (08. 04. 94)

Date of mailing of the international search report

May 17, 1994 (17. 05. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00159

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 2-225482 (JANSSEN PHARM. NV.), September 7, 1990 (07. 09.90) & EP, A, 378255 & US, A, 5140029	1-6
Y	EP, A, 353821 (JANSSEN PHARM. NV), February 7, 1990 (07. 02. 90) & JP, A, 2-88572	1-6
Y	EP, A, 329168 (BRISTOL MYERS CO.), August 23, 1989 (23. 08. 89) & JP, A, 1-249769 & US, A, 5001130	1-6
Y	EP, A, 281309 (PFIZER INC.), September 7, 1988 (07. 09. 88) & JP, A, 63-301861	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁵ C07D417/12, C07D417/14, A61K31/495, A61K31/50, A61K31/505			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl ⁵ C07D417/12, C07D417/14, A61K31/495, A61K31/50, A61K31/505			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAS ONLINE			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	EP, A, 316723 (HOECHST ROUSSEL PHARM INC.), 24. 5月. 1989 (24. 05. 89) & JP, A, 1-160975	1-6	
Y	JP, A, 3-44388 (PFIZER INC.), 26. 2月. 1991 (26. 02. 91) & EP, A, 409435 & WO, A, 9100863.	1-6	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献			
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日	
08. 04. 94		17. 05. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員)	4 C 9 0 5 1
		田村 聖子 ㊞	
		電話番号 03-3581-1101 内線	3452

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 2-4771 (HOECHST ROUSSEL PHA.) 9. 1月. 1990 (09. 01. 90) &EP, A, 333137 & US, A, 4780466	1-6
Y	JP, A, 60-84282 (BRISTOL MYERS CO.) 13. 5月. 1985 (13. 05. 85) &DE, A, 3433327 & US, A, 4524206 &GB, A, 2146333	1-6
Y	JP, A, 58-110576 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO.), 1. 7月. 1983 (01. 07. 83) &DE, A, 3247530 & GB, A, 2114119 &US, A, 4452799	1-6
Y	JP, A, 2-225482 (JANSSEN PHARM. NV.) 7. 9月. 1990 (07. 09. 90) &EP, A, 378255 & US, A, 5140029	1-6
Y	EP, A, 353821 (JANSSEN PHARM. NV), 7. 2月. 1990 (07. 02. 90) &JP, A, 2-88572	1-6
Y	EP, A, 329168 (BRISTOL MYERS CO.), 23. 8月. 1989 (23. 08. 89) &JP, A, 1-249769 & US, A, 5001130	1-6
Y	EP, A, 281309 (PFIZER INC.), 7. 9月. 1988 (07. 09. 88) &JP, A, 63-301861	1-6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.